

L'effet d'Allopurinol comme traitement additionnel à l'hypothermie pour des lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques sur le développement neurocognitif

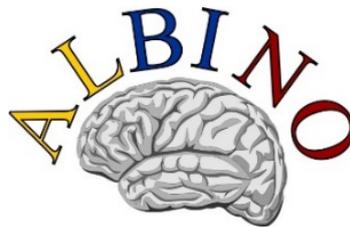
- ALBINO -

- une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo

Titre officiel :

Effect of ALlopurinol in addition to hypothermia for hypoxic-ischemic Brain Injury on Neurocognitive Outcome
- ALBINO -

- a blinded randomized placebo-controlled multicenter trial
(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



Information aux titulaires de la responsabilité parentale

(Français pour la Belgique DC Version 3.1, 11.12.2019)

adaptée de l'Anglais version Tübingen Allemagne -DC Version 4.0, 24.02.2019-

Chers parents / tuteurs,

Vous recevez cette information parce que votre enfant vient de naître dans des conditions très difficiles. Nous constatons des signes biochimiques et cliniques d'un manque en oxygène significatif qui pourrait avoir mené à une lésion du cerveau.

Vous avez déjà été informés en détail sur la situation individuelle et le traitement de votre enfant par les pédiatres traitants.

Le présent document doit vous donner maintenant la possibilité de vous informer de façon détaillée sur l'étude ALBINO et vous aider à décider si votre enfant peut y participer ou non.

L'hôpital dans lequel vous avez accouché participe à l'étude ALBINO parce que les médecins qui y travaillent estiment que l'administration très précoce du médicament « Allopurinol » permet d'espérer une action neuroprotectrice (protectrice pour le cerveau), après en avoir soigneusement évalué les bénéfices et les risques. En raison d'un rapport risques-bénéfices jugé favorable, et avec l'accord de toutes les institutions et commissions éthiques mentionnées en détail ci-après, votre enfant a reçu une dose du médicament étudié (Allopurinol ou placebo), et ce, sans votre consentement explicite préalable. Cette procédure différente des pratiques standards (information - temps de réflexion – consentement - participation à l'étude) s'est avérée nécessaire parce qu'en raison de la situation d'urgence immédiate après la naissance, il n'était pas possible d'obtenir votre consentement avant l'administration du médicament.

Nous vous prions de lire attentivement les pages qui suivent, de poser vos éventuelles questions au médecin responsable et nous espérons que vous pourrez ensuite donner votre accord pour autoriser la poursuite de la participation de votre enfant à l'étude ALBINO. Cette procédure se nomme « consentement ultérieur » (deferred consent), une procédure validée dans la médecine d'urgence.



Informations de base sur les risques d'atteinte cérébrale en cas de manque d'oxygène au cours de la naissance

Malgré tous les efforts déployés par les obstétriciens et les sages-femmes pour le bien-être de la mère et de l'enfant, des complications imprévisibles pouvant entraîner un manque d'oxygénation du nouveau-né surviennent dans 1 – 4 naissances sur 1000.

Dans une certaine mesure, le corps peut faire face à un certain degré de déficit en oxygène: toutes les cellules peuvent fournir de l'énergie même sans oxygène en produisant de l'acide lactique, ce qui peut être mesuré par le taux d'acidité du sang. Il s'agit dans un premier temps d'un processus normal. Cependant, dans les rares cas décrits plus haut, un déficit en oxygène particulièrement prononcé peut entraîner une atteinte cérébrale. Par ailleurs, ce manque d'oxygène peut induire une cascade complexe d'événements secondaires résultant en une atteinte cérébrale et neurologique (p.ex. déficit intellectuel, paralysies motrices, convulsions) chez ces enfants.

A ce jour, l'hypothermie constitue le traitement standard; ce procédé a pour but de réduire cette cascade d'événements secondaires ainsi que la fréquence des séquelles graves et durables décrites ci-dessus. Le corps du nouveau-né est refroidi durant 72 heures à la température de 33,5° C. Malheureusement, malgré ce traitement, des séquelles définitives s'observent chez près de 40% des enfants.

But de l'étude

Dans la présente étude **ALBINO**, le but est de tester l'efficacité du médicament d'étude Allopurinol qui empêche «la production de radicaux libres» et qui devrait ainsi diminuer la fréquence et la gravité des séquelles durables provoquées par le manque d'oxygène (les radicaux libres sont une forme dangereuse d'oxygène moléculaire qui détruisent les cellules et contribuent aux atteintes cérébrales consécutives au déficit en oxygène survenant au cours de la naissance).

L'**Allopurinol** est un médicament utilisé depuis des décennies dans le traitement de la goutte chez l'adulte. Il bloque une enzyme (la xantinoxydase) qui produit les radicaux libres mentionnés plus haut en cas de déficit en oxygène. En outre, l'Allopurinol peut capter et bloquer directement les radicaux libres, ainsi que détoxifier les atomes de fer qui sont libérés en cas de manque d'oxygène et qui produisent eux-mêmes des radicaux libres. Des études sur les animaux montrent que l'allopurinol réduit la formation des radicaux libres et des séquelles au cas de manque d'oxygène.

Comment se déroule l'étude **ALBINO**?

Afin de tester le bénéfice attendu de ce médicament, seule la moitié des enfants concernés reçoit l'Allopurinol, alors que l'autre moitié reçoit un produit inactif (placebo). La répartition au sein de ces deux groupes s'effectue automatiquement: ni vous ni les médecins en charge de votre enfant ne peuvent influencer le groupe dans lequel votre enfant sera placé. (Ce procédé se nomme «randomisation» et a pour but de créer la meilleure égalité possible entre les groupes de traitement en matière de facteurs d'influence connus ou inconnus).

Les nouveau-nés présentant des indices (une augmentation du lactate dans le sang) suggérant un manque d'oxygénation au cours de l'accouchement ou des signes cliniques d'une possible atteinte cérébrale reçoivent une dose de 20 mg/kg de poids corporel du médicament (Allopurinol ou placebo) au cours des 30 minutes suivant la naissance.

Ni vous, ni les médecins en charge de votre enfant ne savent avant la fin de l'étude quelle préparation ce dernier a reçu. (Ce procédé est qualifié d'«aveugle» et sert à ce que les résultats de l'étude ne soient pas faussés par les espoirs de succès attribués au médicament).

Une deuxième dose (10 mg/kg) du médicament étudié doit être administrée 12 heures après la première prise, à condition que le bébé remplisse les critères d'un traitement par hypothermie et que vous ayez donné votre accord pour poursuivre l'étude jusqu'à ce stade.

Près de 900 enfants dans plus de 60 cliniques d'au moins 13 pays européens doivent être inclus dans cette étude.



Important: Les participants à l'étude bénéficient naturellement de tous les traitements cliniques nécessaires selon les standards actuels, y compris le traitement par hypothermie.

Pourquoi le 'Mannitol' est-il administré comme produit inactif (placebo) dans l'étude ALBINO?

Les médecins et les patients (et leurs parents) ont tendance à attendre un effet positif lors de l'administration d'un nouveau médicament. L'inclusion d'un placebo permet d'exclure qu'un effet favorable du médicament « Allopurinol » soit simulé uniquement par les attentes des médecins ou des parents.

Le Mannitol est utilisé comme support dans de nombreux autres médicaments (p.ex. le Paracétamol, un médicament utilisé très souvent chez les nouveau-nés pour abaisser la fièvre et diminuer les douleurs) ; il est régulièrement administré aux nouveau-nés à des dosages nettement plus élevés que dans l'étude ALBINO. Le dosage du Mannitol dans le cadre de l'étude ALBINO est si minime qu'aucune action (ni aucun effet secondaire) ne peut être attendue.

Sortie de la clinique, durée de l'étude, suivi après 24 mois

L'étude ne retardera pas la sortie de votre enfant. Il pourra quitter la clinique aussi tôt que votre médecin estimera que son état de santé le permet. L'étude sera clôturée par un examen standardisé de l'état de son développement neurologique à l'âge de 24 mois.

Evaluation des résultats dans le cadre de l'étude

Pour apprécier l'efficacité de l'Allopurinol en cas d'atteinte cérébrale, les investigations suivantes seront effectuées (1-3). Ces examens de routine sont effectués chez les enfants qui ont souffert d'un déficit d'oxygénation au cours de la naissance et sont considérés dans la plupart des centres d'étude comme «cliniquement indiqués».

1. Examen de l'état de développement neurologique à 24 mois

Cet examen est totalement indolore et n'est pas pénible. Il est très semblable aux examens préventifs que les pédiatres effectuent en routine pour obtenir des informations sur le développement psychomoteur de votre enfant, comme par exemple sa capacité de se déplacer, de reconnaître des images et de se concentrer sur une tâche. La plupart des enfants prennent plaisir à participer à ce genre de tests.

Cet examen est le plus important de l'étude ALBINO, car il apporte des informations sur les fonctions cérébrales telles que l'attention, le langage, les motricités globale et fine.

2. Echographie du cerveau aux jours de vie 1, 3 et 5 et imagerie par résonance magnétique (IRM) entre le 2ème et le 10ème jour après la naissance

L'échographie cérébrale est un examen rapide sans effet secondaire notable qui est effectuée en routine chez les nouveau-nés malades.

L'IRM est également indolore, mais constitue un examen plus complexe au cours duquel votre enfant est introduit dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique; cet examen s'effectue sous la surveillance d'un personnel expérimenté (personnel infirmier ou médecin).

Ces deux examens donnent des informations (dans certaines limites) sur l'existence, la sévérité et la localisation d'éventuelles lésions cérébrales dans le cas d'un déficit en oxygène.

3. Electroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen indolore qui permet d'apprécier l'activité électrique du cerveau. Il permet d'évaluer si le cerveau a été endommagé par un manque d'oxygène et si un traitement par hypothermie est indiqué. Il permet également de diagnostiquer si votre enfant souffre de convulsions secondaires à l'atteinte cérébrale. Votre enfant sera surveillé par un EEG (EEG d'amplitude intégrée) ou un EEG multicanaux avant, pendant et après l'hypothermie. L'EEG sera également effectué à la sortie de l'hôpital.

Si l'un des examens mentionnés ci-dessus (sous 1-3) devait être considéré comme non indispensable pour votre enfant selon les standards appliqués par votre établissement de

soins (par exemple parce qu'il s'est rapidement et complètement remis), le médecin responsable vous indiquera quelle investigation doit être effectuée *uniquement pour satisfaire aux exigences de l'étude*. Ce médecin vous apportera les informations détaillées nécessaires et sollicitera votre accord *complémentaire* pour l'exécution des examens demandés par l'étude.

Examens complémentaires demandés par l'étude

1. Analyses de sang et d'urine

Dans les hôpitaux belges, aucun prélèvement supplémentaire de sang ou d'urine ne sera prélevé pour l'étude ALBINO.

2. Spectroscopie proche infrarouge (NIRS)

La NIRS sert à mesurer l'oxygénation du cerveau durant le traitement intensif. Cette technique indolore est basée sur l'émission d'un rayon lumineux non visible dans les tissus ; la mesure du rayonnement réfléti par leur surface permet d'apprécier leur niveau d'oxygénation. Les appareils utilisés dans ce but sont conçus et autorisés pour les nouveau-nés.

Avantage potentiel pour votre enfant et la société en cas de participation à l'étude

Si vous décidez de faire participer votre enfant à l'étude, l'allopurinol peut ou peut ne pas être bénéfique pour le traitement de votre enfant. La probabilité que votre enfant reçoive de l'Allopurinol est de 50% (et qu'il en reçoive encore une dose en cas de traitement par hypothermie). Des études préliminaires sur des nouveau-nés souffrant d'une probable atteinte cérébrale par manque d'oxygène ont montré que les décès ou les atteintes neurologiques persistantes (déficit intellectuel, paralysies, épilepsie) pouvaient être réduits d'environ 60%.

Si votre enfant devait recevoir le placebo (également 50% de probabilité), aucun bénéfice n'en est attendu. Il existe cependant un possible bénéfice pour tous les participants à l'étude, dans la mesure où les contrôles complémentaires et les examens approfondis du développement neurologique requis par celle-ci sont susceptibles de mettre précocement en évidence de minimes retards de développement et d'y apporter sans délai des mesures de prise en charge.

Désavantages et risques pour votre enfant en cas de participation à l'étude

La participation à l'étude n'entraîne aucun désavantage prévisible pour votre enfant. Dans tous les cas, votre enfant bénéficiera des traitements standards établis de plus haut niveau.

Le risque d'effet secondaire grave causé par le médicament Allopurinol est considéré comme très minime, cependant les effets secondaires suivants sont possibles:

1) Irritation cutanée locale au niveau de la perfusion:

L'effet secondaire le plus marqué qui a été observé dans les études précédentes sur l'Allopurinol chez les nouveau-nés et les nourrissons consistait en une inflammation cutanée au niveau du lieu d'injection, avant tout lorsque l'accès veineux périphérique n'était pas optimal. Lors des études antérieures comportant l'administration intraveineuse d'Allopurinol à 58 nouveau-nés et 178 nourrissons, ces irritations ont toujours régressé. Dans des cas isolés, on a pu observer une atteinte cutanée avec formation d'une cicatrice causant une lésion cosmétique résiduelle.

2) Réaction d'hypersensibilité à l'Allopurinol:

Chez des adultes (principalement d'origine asiatique), de sévères réactions d'hypersensibilité à l'Allopurinol ont été décrites, concernant principalement la peau, mais également d'autres organes et pouvant même dans de rares cas entraîner la mort. En général, ces réactions sont survenues après des traitements s'étendant sur plusieurs semaines. Le risque exact d'une telle réaction d'hypersensibilité dans le cadre de l'étude ALBINO est inconnu, mais vraisemblablement inférieur à 1 : 10.000. Parmi plus de 700 nouveau-nés, prématurés et nourrissons traités à ce jour par l'Allopurinol, aucune réaction de ce type n'a été observée. Par ailleurs, il est toujours possible que des effets auparavant inconnus puissent se produire.

Utilité possible pour les futurs patients



Les médecins investigateurs de l'étude **ALBINO** espèrent que celle-ci prouvera l'efficacité et la sécurité du médicament testé, permettant ainsi de disposer prochainement d'une méthode de traitement éprouvée pour les nouveau-nés souffrant d'un manque d'oxygène. On peut espérer qu'à l'avenir un plus grand nombre de nouveau-nés pourront quitter l'hôpital en bonne santé. Nous espérons en outre pouvoir établir un pronostic plus précis chez les enfants ayant souffert d'un manque d'oxygène au cours de la naissance et contribuer ainsi aux décisions thérapeutiques prises par les parents et l'équipe médicale.

L'étude a été testée avec précision et validée

L'étude et particulièrement la procédure «consentement ultérieur» (deferred consent) a été testée de manière approfondie et approuvée par des spécialistes du monde médical ne participant pas à l'étude, par des parents et des éthiciens. Bien entendu, l'étude a été approuvée aussi par l'autorité nationale et par le comité d'éthique de votre hôpital. Le comité d'éthique centrale concerne le comité d'éthique de UZ Leuven. Vous ne devez, en aucun cas, considérer le conseil positif du comité d'éthique comme une obligation pour participer à l'étude.

L'étude fait l'objet d'une surveillance permanente

L'étude est surveillée à intervalles fixes par une instance indépendante, le comité de surveillance des résultats, afin d'assurer la sécurité des participants et de garantir qu'en cas d'indices de mise en danger de ceux-ci, l'étude soit modifiée ou interrompue avant son terme prévu. Tout événement conséquent qui pourrait être interprété comme un effet secondaire de la médication appliquée doit être signalé dans les 24 heures (sans mention du nom ni de l'adresse) à la direction de l'étude et au partenaire de l'industrie. La direction interrompra l'étude en cas de danger pour les patients et mentionnera un tel événement aux autorités étatiques et à la commission d'éthique. En cas de problème, vous pouvez toujours contacter votre médecin d'étude ou un médiateur de l'hôpital où votre enfant est soigné.

L'étude est financée par des fonds publics de l'Union Européenne

L'étude a obtenu un financement de l'Union Européenne parmi plusieurs centaines de candidatures. La clinique universitaire de Tübingen est le sponsor de l'étude, c.-à-d. responsable du déroulement correct de celle-ci. Une compensation financière n'est pas prévue pour les participants. Il n'y a pas des frais supplémentaires pour les participants.

La participation à l'étude est libre

La participation à cette étude est naturellement libre. Le médecin de votre enfant vous invitera à signer un formulaire de consentement et à confirmer ainsi que vous avez reçu des informations complètes sur l'étude et que vous en comprenez les objectifs. En cas de refus de participation, ni vous ni votre enfant n'encourez un quelconque désavantage. Cette décision n'aura pas non plus d'influence sur vos rapports avec le médecin de votre enfant et le personnel soignant. Votre enfant continuera à bénéficier du meilleur traitement possible.

Protection des données

Dans le cadre de cette étude, seule la clinique traitante peut identifier votre enfant.

Uniquement les données codées (pseudo-anonymisées, sans nom et adresse) seront transmises à la banque de données du Sponsor de l'étude (Universitätsklinikum Tübingen) et stockées à cet endroit pendant au moins 25 ans.

Par après, toutes les données de votre enfant seront supprimées, c'est-à-dire que le code sera détruit de sorte que personne ne puisse déterminer que les données proviennent de votre enfant. Cela vaut également pour les publications des résultats de l'étude. Il ne sera pas possible de relier les données à votre enfant.

Votre enfant peut sortir à tout moment de l'étude

Même si vous avez accepté de votre propre chef de faire participer votre enfant à cette étude, vous pouvez en tout temps retirer votre accord sans en indiquer les motifs. Cette décision n'aura aucune conséquence négative sur le traitement de votre enfant ou sur votre relation avec le personnel soignant et médical. Dans un tel cas, les résultats enregistrés jusqu'à cette date chez



vos enfants contribueront à l'évaluation finale, car même des données partielles pourraient apporter des informations importantes susceptibles d'aider d'autres enfants.

Si le médecin en charge de votre enfant estimait que la médication administrée à votre enfant dans le cadre de l'étude lui serait défavorable (ce qui n'est cependant pas attendu), il peut en tout temps interrompre ce traitement, même sans votre approbation. Dans ce cas, votre enfant continuerait à être traité selon les meilleurs standards médicaux et ses résultats seraient inclus dans les analyses de l'étude. L'étude peut être arrêtée par les sponsors, le comité d'éthique ou les autorités. Le suivi ultérieur aura lieu comme d'écrit au-dessus.

Vous serez bien entendu informés de toute modification

Vous serez informés des résultats de l'étude. En cas de modification de celle-ci, vous serez appelés à renouveler votre consentement.

Couverture d'assurance du patient

Toute participation à une étude clinique comprend un risque aussi petit soit-il. Le promoteur assume, même en l'absence de faute, la responsabilité du dommage causé au participant (ou en cas de décès, à ses ayants-droit) et lié de manière directe ou indirecte à sa participation à la recherche. Le promoteur a souscrit un contrat d'assurance de cette responsabilité¹.

Vous êtes donc invités à faire part de tout problème de santé nouveau au médecin investigateur. Il pourra vous donner des informations complémentaires concernant les traitements possibles.

Si le médecin investigateur estime qu'un lien avec l'étude est possible (l'assurance ne couvrant pas l'évolution naturelle de votre maladie ni les effets secondaires connus de votre traitement habituel), il se chargera d'informer le promoteur de l'étude qui se chargera d'initier la procédure de déclaration à l'assurance. Celle-ci nommera - si elle l'estime nécessaire - un expert pour juger du lien entre les nouveaux problèmes de santé constatés chez votre enfant et l'étude.

En cas de désaccord, soit avec le médecin investigateur, soit avec l'expert nommé par la compagnie d'assurances ainsi que chaque fois que vous l'estimeriez utile, vous ou - en cas de décès - vos ayants droit pouvez assigner l'assureur directement en Belgique (Vanbreda Risk& Benefits NV, 299.053.700, Plantin en Moretuslei 297, 2140 Antwerpen, België).

La loi prévoit que la citation de l'assureur puisse se faire soit devant le juge du lieu où s'est produit le fait générateur du dommage, soit devant le juge de votre domicile, soit devant le juge du siège de l'assureur.

Autres questions

Si vous avez d'autres questions concernant l'étude ou sur vos droits et devoirs en tant que titulaire de la responsabilité parentale de l'enfant participant à l'étude, vous pouvez vous adresser en tout temps au médecin investigateur local de votre enfant ou contacter l'autorité compétente, l'Agence Fédérale des Médicaments et de Produit de Santé.

Le médecin investigateur responsable:

Nom:

Département:

Adresse:

Numéro de téléphone :

E-mail:

¹ Conformément à l'article 29 de la loi belge relative aux expérimentations sur la personne humaine (7 mai 2004)

